

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-185094  
 (43)Date of publication of application : 04.07.2000

(51)Int.Cl.

A61M 1/34  
 A61M 1/02  
 B01D 61/24  
 B01D 63/02

(21)Application number : 10-375883  
 (22)Date of filing : 21.12.1998

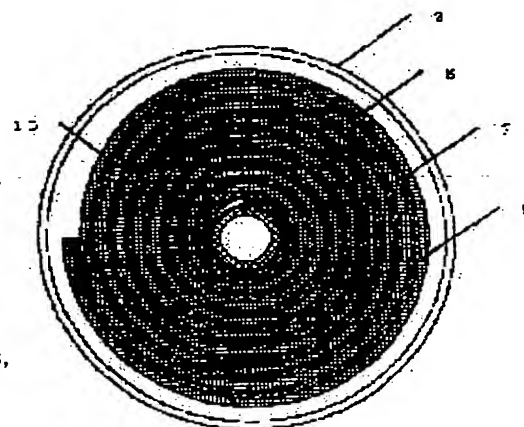
(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD  
 (72)Inventor : ONODERA HIROKAZU  
 IWAMOTO USHIO

## (54) LEUKOCYTE SELECTIVE REMOVAL FILTER DEVICE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a leukocyte selective removal filter device capable of selectively removing leukocytes from blood.

SOLUTION: This leukocyte selective removal filter device comprises a hollow cylindrical filter material wound into a cylindrical roll and, with both end faces sealed, enclosed in a cylindrical container 2 having a blood inlet and a blood outlet, the filter material comprising a leukocyte selective removal filter layer 7 made of a nonwoven fabric and laminated with a sheet-shaped spacer material 8 enabling circulation of blood therethrough, the nonwoven fabric having average fiber diameters of not less than 0.3 to less than 10.0  $\mu\text{m}$  and having monomer units fixed to the surfaces of fibers by covalent bonds, the monomer units having polyethylene glycol chains. The blood inlet and outlet of the container are provided respectively in a portion leading to the outer peripheral surface of the hollow cylindrical filter material and in a portion leading to the inner peripheral surface of the hollow cylindrical filter material, and at least the outer peripheral ends of the spacer material are exposed to the outer peripheral surface of the hollow cylindrical filter material.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-185094

(P2000-185094A)

(43)公開日 平成12年7月4日(2000.7.4)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 M 1/34	5 0 1	A 6 1 M 1/34	5 0 1 4 C 0 7 7
1/02	5 4 0	1/02	5 4 0 4 D 0 0 6
B 0 1 D 61/24		B 0 1 D 61/24	
63/02		63/02	

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平10-375883

(22)出願日 平成10年12月21日(1998.12.21)

(71)出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区神田美土代町9番地1

(72)発明者 小野寺 博和

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(72)発明者 岩元 潮

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(74)代理人 100087103

弁理士 佐々木 俊哲

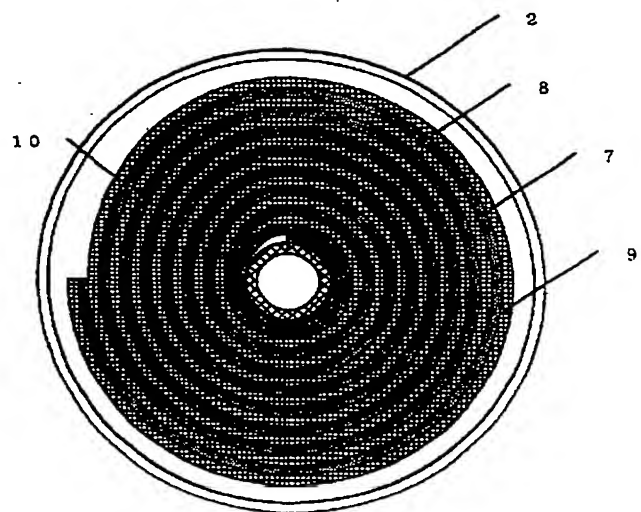
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 白血球選択除去フィルター装置

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 血液から白血球を選択的に除去できる白血球選択除去フィルター装置を提供する。

【解決手段】 平均繊維直径が0.3 $\mu$ m以上10.0 $\mu$ m未満であり、かつ繊維の表面にポリエチレングリコール鎖を有するモノマー単位が共有結合により固定されている不織布からなる白血球選択除去フィルター層7に血液の流通が可能なシート状のスペーサー材8が積層されて反物状に円筒形状に巻かれてなる中空円筒状フィルター材が、その両端面を封止された状態で血液入口と血液出口とを有する円筒状容器2に納められてなる白血球選択除去フィルター装置。容器の血液入口は中空円筒状フィルター材の外周面に通じる部位に、また容器の血液出口は中空円筒状フィルター材の内周面に通じる部位に設けられており、且つスペーサー材は中空円筒状フィルター材外周面に少なくともその外周端部を露出させている。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均繊維直径が0.3  $\mu\text{m}$ 以上10.0  $\mu\text{m}$ 未満であり、かつ繊維の表面にポリエチレングリコール鎖を有するモノマー単位が共有結合により固定されている不織布からなる白血球選択除去フィルター層に血液の流通が可能なシート状のスペーサー材が積層されて反物状に円筒形状に巻かれてなる中空円筒状フィルター材が、その両端面を封止された状態で血液入口と血液出口とを有する円筒状容器に納められてなる白血球選択除去フィルター装置であって、容器の血液入口は前記中空円筒状フィルター材の外周面に通じる部位に、また容器の血液出口は前記中空円筒状フィルター材の内周面に通じる部位にそれぞれ設けられており、且つ前記スペーサー材は前記中空円筒状フィルター材外周面に少なくともその外周端部を露出させていることを特徴とする白血球選択除去フィルター装置。

【請求項2】 スペーサー材が中空円筒状フィルター材の内周面に露出していないことを特徴とする請求項1記載の白血球選択除去フィルター装置。

【請求項3】 白血球選択除去フィルター層がスペーサー材と接触する面積が500  $\text{cm}^2$ 以上5000  $\text{cm}^2$ 未満であることを特徴とする請求項1乃至2記載の白血球選択除去フィルター装置。

【請求項4】 白血球選択除去フィルター層の厚みが0.1 mm以上5 mm未満、スペーサー材の厚みが0.5 mm以上3.0 mm未満で、かつ容器容量が100 mL以上500 mL未満であることを特徴とする請求項3記載の白血球選択除去フィルター装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、多量の血液中より白血球を選択的に除去するための白血球選択除去フィルター装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、全身性エリテマトーデス、慢性又は悪性関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病等の自己免疫疾患、炎症性腸疾患、白血病、癌などの治療、或いは臓器移植手術前の免疫抑制の目的で血液中の白血球を選択的に除去する技術の要求が高まっている。これらの用途に用いられる白血球選択除去フィルター装置においては、高い白血球除去能力はもちろんのこと、1 L以上7 L未満の血液処理能力を合わせ持つことが要求されている。更にこれに加えて、赤血球、血小板等の他の細胞の高い回収が同時に要求されている。現在、白血球除去を目的とした白血球選択除去フィルター装置としては、極細繊維からなる平板型の不織布フィルターがよく知られている。しかしながら、上記のよう

器の成型・組立てという製造面からもあまり実用的でない。そこで、上記目的のために、フィルターを円筒形状に巻いたものが知られている（特開昭62-243561号公報）。しかしながら、ここに開示されたフィルター装置では、除去効率を高めるために血液との接触面積が非常に大きい捕捉材をフィルターとして用いているために、血液とフィルター表面との急激な接触により、血液凝固成分が活性化し以下のような問題を生じる可能性があり得ると考えられる。即ち、血栓がフィルター表面を閉塞してしまうためフィルター装置内で血液の流れが悪くなってしまい、同時に血小板の活性化も併発してしまい、結果として血小板回収率が低下してしまうという問題点がある。一方、血小板の高回収を目的に、表面にポリエチレングリコールを固定したフィルターが、特開平10-33668号公報で提案されているが、そのまま大量処理に用いることは困難を伴うと考えられる。以上のような理由から、多量の血液を効率的に処理するためのコンパクトで、操作性が良く、かつ高い血小板回収性を有する白血球選択除去フィルター装置の開発が望まれていた。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の問題点に鑑み、血液中の凝固成分の活性化に伴うフィルター部分の閉塞を抑制し、血小板の回収性を下げることなく多量の血液から白血球を選択的に除去できる白血球選択除去フィルター装置を提供することを課題とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記課題を達成するために、下記の構成を有する。即ち、平均繊維直径が0.3  $\mu\text{m}$ 以上10.0  $\mu\text{m}$ 未満であり、かつ繊維の表面にポリエチレングリコール鎖を有するモノマー単位が共有結合により固定されている不織布からなる白血球選択除去フィルター層に血液の流通が可能なシート状のスペーサー材が積層されて反物状に円筒形状に巻かれてなる中空円筒状フィルター材が、その両端面を封止された状態で血液入口と血液出口とを有する円筒状容器に納められてなる白血球選択除去フィルター装置であって、容器の血液入口は前記中空円筒状フィルター材の外周面に通じる部位に、また容器の血液出口は前記中空円筒状フィルター材の内周面に通じる部位にそれぞれ設けられており、且つ前記スペーサー材は前記中空円筒状フィルター材外周面に少なくともその外周端部を露出させていることを特徴とする白血球選択除去フィルター装置である。本発明でいう白血球選択除去フィルター層とは、血液中の白血球を選択的に捕捉するが、他の血液成分は捕捉し難いフィルター単層、或いは複数のフィルターを積層した層である。白血球選択除去フィルター層の

しては、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリアクリルアミド、ポリアクリロニトリル等の合成繊維、無機繊維等が用いられる。中でもポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリオレフィンのブレンド及び／又は重合体等の繊維が好ましく用いられる。更に血小板の回収性を高めるため、本発明では、これら不織布を構成する繊維の表面にポリエチレングリコール鎖を有するモノマー単位が共有結合により固定されている必要がある。ポリエチレングリコール鎖を有するモノマーを共有結合で固定する方法としては、放射線によるグラフト重合が好ましく用いられる。放射線によるグラフト重合は、不織布とモノマーに同時に放射線を照射する同時重合法、予め不織布に放射線を照射し、表面にラジカルを発生させた後にモノマーを添加することでグラフトする後重合、放射線を照射して表面に活性種を生成させ、活性種よりグラフトを開始するポスト開始重合等の方法が良好に用いられる。用いる放射線の種類はアルファ線、ベータ線、ガンマ線、電子線、紫外線等のいずれも用いることができるが、中でもグラフト効率の点でガンマ線、電子線が好ましく用いられる。更には、表面のみの照射を可能とする電子線が最も好ましく用いられる。

【0005】ポリエチレングリコール鎖を有するモノマーは、ポリエチレングリコール鎖及び、重合可能な官能基を有するモノマーであれば、いずれも用いることができる。好ましいモノマーを例示すると、メトキシジエチレングリコールメタクリレート、メトキシトリエチレングリコールメタクリレート、メトキシテトラエチレングリコールメタクリレート等のエチレングリコール単位の繰り返しが2以上のメトキシポリエチレングリコールメタクリレート類、或いは重合可能な官能基がアクリレート化したアクリレート類、更にポリエチレングリコールの末端が水酸基であるメタクリレート或いはアクリレート類等が好ましく用いられる。重合性の点より、これらポリエチレングリコール鎖のグリコール繰り返し単位は2以上10未満が最も好ましく用いられる。重合性の点から、更に好ましくは、2以上8未満、最も好ましくは2以上6未満の時良好に用いられる。

【0006】不織布を構成する繊維の平均直径は、0.3 $\mu$ m以上10.0 $\mu$ m未満、好ましくは、0.3 $\mu$ m以上5 $\mu$ m未満、より好ましくは0.5 $\mu$ m以上5.0 $\mu$ m未満が良い。平均直径が0.3 $\mu$ mより小さくなると血液の流動性が悪くなって装置内で滞留等が発生し血小板活性化を起こしやすくなり、10.0 $\mu$ mより大きいと白血球除去率が悪くなってしまうため好ましくない。本発明にいう不織布を構成する繊維の平均直径は、例えば不織布を構成している繊維の走査型電子顕微鏡写真を撮り、無作為に選択した100本以上の繊維の直径を測定し、それらを数平均する方法で求められる。本発

明に用いられる白血球選択除去フィルター層の厚みは、0.1mm以上5.0mm未満が望ましい。0.5mmよりも厚みが大きい白血球選択除去フィルター層を反物状に巻く場合、必然的に実効濾過面積が小さくなるため好ましくない。一方、厚みが0.1mmより小さい場合、実効濾過面積は大きくなるが、血液の濾過長が不足し、白血球除去が悪くなってしまうため好ましくない。また、白血球の総除去量は白血球選択除去フィルター層の重量に依存して大きくなる。従って1L以上7L未満の血液を処理する場合、好ましい白血球選択除去フィルター層の重量は10g以上150g未満である。より好ましくは、10g以上100g未満、最も好ましくは15g以上50g未満である。白血球選択除去フィルター層の重量が10g未満では、白血球の除去量が少ないため好ましくない。白血球選択除去フィルター層の重量が150g以上では、過剰なため、血小板の吸着を起こし、更に過大な大きさの容器を必要とするため実用的でない。本発明に言う選択性は、血液を1L以上7L未満処理する場合、白血球除去率は80%以上100%以下、このときの血小板回収率は60%以上100%以下であることが好ましい。本発明の白血球選択除去フィルター装置においては、主機能である白血球除去率は、出来るだけ高いことが好ましい。一方血小板回収率も出来るだけ高い方が好ましい。従って、更に好ましい白血球除去率は85%以上100%以下、このときの血小板回収率は70%以上100%以下、最も好ましくは、白血球除去率90%以上100%以下、血小板回収率80%以上100%以下である。

【0007】本発明にいうスペーサー層とは、白血球選択除去フィルター層よりも血液がより流れやすい層であり、目の粗い網状の金属や合成樹脂、無機繊維、合成繊維、或いは白血球選択除去フィルター層に使用される不織布よりも平均繊維径の大きな不織布なども用いられる。スペーサー層は白血球選択除去フィルター層間に血液の流れやすい部分を確保するために白血球選択除去フィルター層に積層されて反物状に一緒に巻かれるものである。なお、本発明において、スペーサー層とは白血球選択除去フィルター層間に挟まれた部分のみを言い、白血球選択除去フィルター層間に挟まれずに露出した部分は含まない。また、スペーサー層は少なくともその外周端部を白血球選択除去フィルター材の外周面に露出させていることが必要である。白血球選択除去フィルター層の外周面が全面に渡って前述の不織布からなる白血球選択除去フィルター層で構成されていると、スペーサー層への流路確保が不十分となる。スペーサー層の厚みは白血球選択除去フィルター層の厚みや積層数にも左右されるが、0.5mm以上3.0mm未満、好ましくは、0.6mm以上3.0mm未満、より好ましくは、0.7mm以上2.0mm未満が良い。スペーサー層の厚みが0.5mm未満になると、血液のスペーサー方向への

流路が十分確保出来ないため好ましくない。また厚みが3.0mmより大きくなると白血球選択除去フィルター層の量が相対的に少なくなってしまうため、大量の血液を処理する場合、大きなプライミングボリュームを必要とし、好ましくない。本発明の白血球選択除去フィルター層がスペーサー材と接触することによって生じる面積は、血液の濾過長と処理効率を規定する上で重要である。白血球除去フィルター層がスペーサー材と接触する面積は片側の面積として $500\text{ cm}^2$ 以上 $5000\text{ cm}^2$ 未満であれば実用上良好に用いられる。 $500\text{ cm}^2$ 未満であると1L以上7L未満の血液を処理する場合、白血球の除去率が減少するため好ましくない。断面積が $5000\text{ cm}^2$ 以上では、容器容量が大きくなるため実用的ではない。好ましくは $1000\text{ cm}^2$ 以上 $4000\text{ cm}^2$ 未満、最も好ましくは、 $1000\text{ cm}^2$ 以上 $3000\text{ cm}^2$ 未満である。

【0008】また、白血球選択除去フィルター層の中央の中空部位には、白血球選択除去フィルター層の内周面を押さえ、中空空間を確保させるために、メッシュや多孔部分を有するパイプなどからなる、白血球選択除去フィルター層内周面に接する支持体を設けることが好ましい。また、白血球選択除去フィルター層の中空部の大きさは、白血球選択除去フィルター層の大きさ、即ち白血球選択除去フィルター層の外径や厚み等に応じて適宜決定される。本発明において、白血球選択除去フィルター層はほぼ同様な円筒状の容器に納められ、両端部は血液が通れないように液密に封止される。封止には血液に接触した際の適合性に優れ、且つ封止に適した液漏れしない材質のものを用いる。具体的にはウレタンなどの公知の合成樹脂が使用できる。血液入口は、両端が封止された白血球選択除去フィルター層の外周面側に被処理血液を供給し得る位置であれば、容器の任意の位置に設けてよいが、被処理血液が白血球選択除去フィルター層の外周面へ均等に流れ込み、白血球選択除去フィルター層が効率的に利用されるために被処理血液が放射状に分散されるように円筒状容器の天井部に設けるのが好ましい。血液出口は中空円筒状白血球選択除去フィルター層中央の中空部に連通するように、容器底部中央に設けることが好ましい。

【0009】以下図面を用いて本発明の白血球選択除去フィルター装置について具体的に説明する。白血球選択除去フィルター装置(1)は中空円筒状に巻かれた白血球選択除去フィルター層(4)と血液入口(3)及び血液出口(6)を有する容器(2)とからなる。中空円筒状フィルター材はその両端が接着剤(5)によって液密に封止されその外側と血液入口が、内側と血液出口がそれぞれ連続するよう容器内に収められる。被処理血液は血液入口(3)より白血球選択除去フィルター装置

(1)内に入る。中空円筒状フィルター材(4)の両端面は液密に封止されており血液が通過することはできな

い。そのため、血液はフィルター層の外周面を構成する白血球選択除去フィルター層の最外層からフィルター材の内部に徐々に浸透していきながら白血球が捕捉され、中空円筒状フィルター材を通過し終ってフィルター材中央部に集まりそこに連通する血液出口(6)を通して装置外へ出て行く。フィルター材内部の血液流れは、白血球選択除去フィルター層(7)に進入し白血球が捕捉除去される流れとスペーサー層(8)に沿って渦巻き状に中空円筒状フィルター材内周面へ向かって流れる2成分の流れとが組み合わさった流れとなる。その結果血液は、処理開始後すぐに中空円筒状フィルター材の外周部と内部の両方に行き渡り結果として、局所的な急激な血液凝固成分の活性化を抑制でき、処理開始より終了までの全時間にわたって効率的な白血球除去と高い血小板回収性を実現できる。

#### 【0010】

【実施例】以下、実施例により本発明をより詳細に説明する。

【実施例1及び比較例1】白血球選択除去フィルター層は、平均繊維直径 $1.8\text{ }\mu\text{m}$ のポリプロピレン繊維よりなる不織布(目付 $70\text{ g/m}^2$ 、厚み $0.37\text{ mm}$ )、 $100\text{ g}$ に、電子線を $50\text{ kGy}$ 照射した後、 $10\%$ メトキシエチレングリコールメタクリレートエタノール溶液 $30\text{ L}$ に浸漬し、還流下 $75^\circ\text{C}$ でグラフト重合を実施し、重合後2日間メタノールで洗浄したものを用いた。グラフト前後の重量変化より求めたグラフトモノマー含量は $4\%$ であった。上記により得られた白血球選択除去フィルターを幅 $150\text{ mm}$ 、長さ $680\text{ mm}$ としたものを2枚重ねて用いた。スペーサー材には、ポリプロピレン製メッシュ(厚み $1.0\text{ mm}$ 、メッシュサイズ8)を幅 $150\text{ mm}$ 、長さ $800\text{ mm}$ として用いた。実施例1では、以上の3枚を外周部においてメッシュが全外周面を覆うように不織布と重ね、ポリプロピレン製の外径 $8\text{ mm}$ の円筒型のメッシュを中心にして巻いて、外径 $38\text{ mm}$ の中空円筒状フィルター材(白血球除去フィルター層がスペーサー材と接触する面積 $1020\text{ cm}^2$ )とした。比較例1では、スペーサー層を用いないで、白血球選択除去フィルター2枚のみを中空円筒状に巻いて使用した。これらのフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 $41\text{ mm}$ 、長さ $150\text{ mm}$ の円筒状容器に中空円筒状フィルター材の外周面が容器に設けられた血液入口に、内周面が容器に設けられた血液出口にそれぞれ通じるように収め、白血球選択除去フィルター装置とした。

#### 【0011】

【実施例2及び比較例2】白血球選択除去フィルター層の幅を $225\text{ mm}$ 、ポリプロピレン製メッシュ(厚み $1.0\text{ mm}$ 、メッシュサイズ8)の幅を $225\text{ mm}$ とし、長さ $225\text{ mm}$ の円筒状容器を用いる以外は、実施

例1と同様の白血球選択除去フィルター装置（白血球除去フィルター層がスペーサー材と接触する面積1530cm<sup>2</sup>）を作成し、実施例2とし、メッシュを用いない以外は実施例2と同様の装置を作成し、比較例2とした。

#### 【0012】実験例

各々の白血球選択除去フィルター装置に、ヘパリン（5,000U/L）を抗凝固剤として添加した牛の新鮮血3乃至7L（白血球濃度4,500～8,300個/μL、血小板濃度144,000～420,000個/μL）を温度37℃、流速50mL/分で流し、白血球選択除去フィルター装置前後の白血球及び血小板数の

濃度を分析し、白血球除去率及び血小板回収率を求めた。白血球除去率は、白血球選択除去フィルター装置入口側と出口側でそれぞれ血液を採取し白血球数をカウントし次式により算出し求めた。

白血球除去率（%）＝（入口側血液の白血球数－出口側血液の白血球数）×100／入口側血液の白血球数

血小板回収率は、白血球選択除去フィルター装置入口側と出口側でそれぞれ血液を採取し血小板数をカウントし次式により算出し求めた。

血小板回収率（%）＝出口側血液の血小板数×100／入口側血液の血小板数

結果を表1に示す。

表1

	血液処理量 (L)	白血球除去率 (%)	血小板回収率 (%)
実施例1	3	98.5	85.3
比較例1	3	95.4	33.5
実施例2	7	92.6	91.2
比較例2	7	91.2	55.3

#### 【0013】

【発明の効果】本発明の白血球選択除去フィルター装置は、多量の血液を処理しても血液中の凝固成分を活性化せず、血小板の活性化も抑制し、高い血小板回収率を達成し、かつ所望量の血液から白血球を効率的に除去できる。

#### 【図面の簡単な説明】

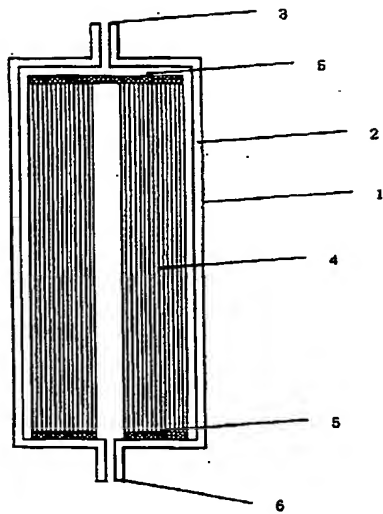
【図1】本発明の白血球選択除去フィルター装置の1実施態様を表す縦断面図である。

【図2】本発明の白血球選択除去フィルター装置の1実施態様を表す横断面図である。

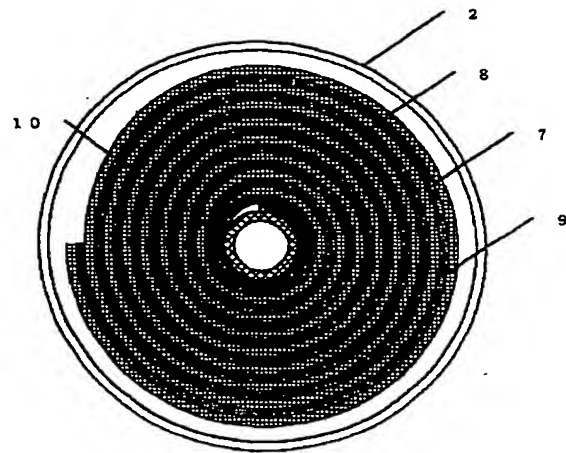
#### 【符号の説明】

- 1 白血球選択除去フィルター装置本体
- 2 円筒状容器
- 3 血液入口
- 4 中空円筒状フィルター材
- 5 接着剤
- 6 血液出口
- 7 白血球選択除去フィルター層
- 8 スペーサー層
- 9 支持体
- 10 中空円筒状メッシュ

【図1】



【図2】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C077 AA13 BB03 CC06 EE01 KK04  
 KK13 MM02 NN02 PP08 PP12  
 PP13 PP18 PP24  
 4D006 GA02 HA61 HA95 JA02B  
 JA04B JA04C JA25B KE02P  
 KE16P MA03 MA31 MA33  
 MA40 MB06 MC23X MC32X  
 NA42 NA54 PA02 PB09 PB45  
 PB46 PC41